

1/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015125822 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2003-186346/\*200319\*

XRAM Acc No: C03-049250

**Aqueous suspension of nanospheres useful in cosmetic compositions,  
comprises an amorphous lipophilic active ingredient stabilized with a  
surfactant**

Patent Assignee: L'OREAL SA (OREA )

Inventor: MILLECAMP D; SIMONNET J T

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2817478	A1	20020607	FR 200015686	A	20001204	200319 B

Priority Applications (No Type Date): FR 200015686 A 20001204

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
FR 2817478	A1	31	A61K-009/51	

FR 2817478 A1 31 A61K-009/51

Abstract (Basic): \*FR 2817478\* A1

NOVELTY - Aqueous nanosphere suspension comprises nanospheres  
consisting of:

(1) an amorphous lipophilic active ingredient (I) selected from  
dehydroepiandrosterone and its precursors and derivatives, pentacyclic  
triterpene acids, hydroxystilbenes, isoflavonoids and aminophenol  
derivatives; and

(2) a surfactant (II).

DETAILED DESCRIPTION - Aqueous nanosphere suspension comprises  
nanospheres with an average size of 10-1000 nm consisting of:

(1) an amorphous lipophilic active ingredient (I) selected from  
dehydroepiandrosterone (DHEA) and its precursors and derivatives (other  
than cholesterol, plant sterols and their esters), pentacyclic  
triterpene acids, hydroxystilbenes, isoflavonoids and aminophenol  
derivatives of formula (III); and

(2) a surfactant (II) capable, at its critical micelle  
concentration (cmc), of reducing the interfacial tension of a  
hexane/water system from 51 mN/m - 12 mN/m or less and/or reducing the  
surface tension of water to 50 mN/m or less.

R=CONR1R2, COOR3 or SO2R3;

R1=H or (un)saturated 1-6C alkyl optionally substituted by OH;

R2=H or (un)saturated 12-30C alkyl or (poly)cycloalkyl optionally  
substituted by OH; and

R3=(un)saturated 12-30C alkyl or (poly)cycloalkyl optionally  
substituted by OH.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

(1) a process for producing the suspension, comprises:

(i) dissolving (I) in a volatile water-miscible solvent at a  
concentration of 0.1-30 wt.%;

(ii) stirring the solution into an aqueous phase, where the  
solution and/or the aqueous phase contains (II) at a concentration at  
least equal to its cmc; and

(iii) evaporating the solvent and optionally part of the water;

(2) a process for producing the suspension, comprises:

(i) dissolving (I) in a volatile water-miscible solvent at a concentration of 0.1-30 wt.%;

(ii) emulsifying the solution with an aqueous phase, where the solution and/or the aqueous phase contains (II) at a concentration at least equal to its cmc; and

(iii) evaporating the solvent and optionally part of the water.

USE - The suspension is useful in cosmetic compositions (claimed).

ADVANTAGE - The surfactants (II) inhibits crystallization of the amorphous lipophilic active ingredient (I), thereby improving the stability of the nanospheres.

pp; 31 DwgNo 0/0

Title Terms: AQUEOUS; SUSPENSION; USEFUL; COSMETIC; COMPOSITION; COMPRISE; AMORPHOUS; LIPOPHILIC; ACTIVE; INGREDIENT; STABILISED; SURFACTANT

Derwent Class: A14; A25; A26; A96; D21; E19

International Patent Class (Main): A61K-009/51

International Patent Class (Additional): A61K-007/48; A61K-031/56

File Segment: CPI

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 817 478**

②① N° d'enregistrement national : **00 15686**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 9/51, A 61 K 7/48, 31/56

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 04.12.00.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 07.06.02 Bulletin 02/23.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : SIMONNET JEAN THIERRY et MILLE-  
CAMPS DANIELLE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CASALONGA ET JOSSE.

⑤④ **SUSPENSIONS AQUEUSES DE NANOSPHERES DE PRINCIPES ACTIFS LIPOPHILES.**

⑤⑦ L'invention concerne une suspension aqueuse de na-  
nosphères de principe actif lipophile, ayant une taille  
moyenne de particules allant de 10 nm à 1 µm, contenant,  
dans un milieu aqueux physiologiquement acceptable, des  
nanosphères constituées essentiellement

(A) d'au moins un principe actif lipophile, sous forme  
amorphe, choisi parmi la déhydroépiandrosterone (DHEA)  
et ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques à  
l'exception du cholestérol et de ses esters et des stérols vé-  
gétaux tels que les phytostérols et les sitostérols, et de leurs  
esters, les acides triterpène pentacycliques, les hydroxystil-  
bènes, les isoflavonoides, et les dérivés d'aminophénol et

(B) d'au moins un agent tensio-actif hydrosoluble ou li-  
posoluble inhibant la cristallisation du principe actif lipophile  
(A),

ainsi que des procédés de préparation de ces suspen-  
sions et des compositions cosmétiques les contenant.

FR 2 817 478 - A1



Suspensions aqueuses de nanosphères de principes actifs  
lipophiles

5 La présente invention concerne des suspensions aqueuses de nanosphères de principes actifs lipophiles, sous une forme amorphe stable, ainsi que des procédés de préparation de telles suspensions et des compositions cosmétiques les contenant.

10 Il existe de nombreux principes actifs cosmétiques qui, du fait de leur caractère fortement lipophile, sont insolubles dans la plupart des solvants cosmétiquement acceptables.

15 Une approche intéressante pour résoudre ce problème d'insolubilité consiste à former avec ces molécules lipophiles des particules solides de très petite taille (inférieure au micron), appelées nanoparticules, que l'on peut ensuite utiliser sous forme de suspensions colloïdales.

Parmi les nanoparticules, on distingue les nanocapsules et les nanosphères.

20 Les nanocapsules sont des particules présentant une structure cœur-enveloppe. La phase interne contenant le principe actif sous forme solubilisée, dispersée ou pure, est encapsulée dans une enveloppe continue, solide, insoluble dans le milieu, et qui est généralement de nature polymérique ou cireuse. Des nanocapsules contenant des molécules biologiquement actives  
25 lipophiles sont décrites par exemple dans les demandes de brevet EP-A 0 007 895, EP-A 0 064 967, EP-A-0 447 318 et WO 96/14830, et les demandes de brevet EP 780 115, EP 1 025 901, EP 1 029 587 et EP 1 025 898.

30 Les nanosphères sont des sphères pleines contenant le principe actif généralement incorporé dans une matrice cireuse. Un certain nombre de documents décrivent des nanosphères contenant des principes actifs lipophiles biologiquement actifs (voir par exemple EP-A-0 446 094, EP-A-0 394 078, EP-A-0 847 747, EP-A-0 605 497, WO 96/14830, US 5,885,486, FR 2775441 et US 5,250,236). Toutes les nanosphères décrites dans ces documents sont à base d'une cire dont la proportion n'est jamais inférieure à 50 %.

La présence d'une fraction importante de cires, de polymères ou d'autres substances formant la matrice, l'enveloppe ou le cœur des nanoparticules de l'art antérieur limite la concentration en principe actif des suspensions obtenues. Pour obtenir des concentrations importantes en molécules biologiquement actives, il est donc souhaitable de disposer de nanoparticules constituées presque exclusivement de principe actif.

Le brevet US 5,902,606 (Alfatec Pharma GmbH) décrit des nanosphères constituées exclusivement de principe actif. Le principal inconvénient de cette technologie réside dans le fait que les suspensions de nanoparticules décrites sont stabilisées par des protéines constituées par des peptides hydrophiles comme le collagène ou la gélatine. Or, les protéines peuvent être à l'origine de problèmes de sensibilisation (allergies) et leur utilisation dans des compositions cosmétiques est par conséquent indésirable.

D'autres publications telles que les articles de Sjöström *et al.* (*J. Dispersion Science and Technology*, 15(1), 89-117, 1994 et *Pharmaceutical Research*, 12 (1) 39-48, 1995) décrivent la préparation de suspensions aqueuses de nanosphères à base d'acétate de cholestérol stabilisées par un mélange lécithine/sel biliaire ou par le mono-oléate de sorbitane polyéthoxylé à 20 OE (Tween® 80). Néanmoins, de telles suspensions ne sont stables qu'à faible concentration de principe actif. De plus, l'utilisation des sels biliaires en cosmétique est à éviter pour des raisons d'innocuité.

La demanderesse a donc cherché à formuler des principes actifs lipophiles, biologiquement actifs, sous forme de suspensions aqueuses stables de nanoparticules contenant des fractions élevées de principe actif, ayant des dimensions inférieures au micron.

La demanderesse a découvert qu'il était possible d'obtenir de telles suspensions de nanosphères de principes actifs liposolubles sous une forme amorphe stable en associant au principe actif lipophile au moins un agent tensio-actif capable d'inhiber la cristallisation de celui-ci.

Les suspensions aqueuses ainsi obtenues peuvent contenir des fractions relativement importantes en principe actif car les nanosphères sont exemptes de matrice polymérique ou cireuse insoluble dans l'eau. En l'absence de phénomènes de cristallisation, les suspensions - même lorsqu'elles contiennent des concentrations élevées en principe actif - restent stables, c'est-à-dire le principe actif reste sous forme amorphe et les nanosphères conservent leur forme sphérique et leur faible taille initiale.

La présente invention a par conséquent pour objet des suspensions aqueuses de nanosphères de principes actifs lipophiles, ayant une taille moyenne de particules de 10 nm à 1  $\mu$ m, contenant, dans un milieu aqueux physiologiquement acceptable, des nanosphères constituées essentiellement (A) d'au moins un principe actif lipophile, sous forme amorphe, choisi parmi ceux indiqués ci-après et (B) d'au moins un agent tensioactif hydrosoluble ou liposoluble inhibant la cristallisation du principe actif lipophile (A), dont les caractéristiques seront définies ci-après.

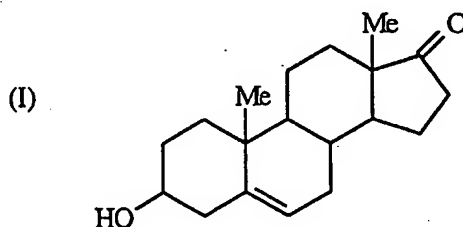
La présente invention a également pour objet deux procédés différents de préparation de suspensions aqueuses de nanoparticules de principes actifs lipophiles qui seront décrits plus en détail ci-après, ainsi que des compositions cosmétiques contenant ces suspensions aqueuses de nanosphères de principes actifs lipophiles.

Comme indiqué plus haut, la faible taille moyenne des particules est essentielle pour la bonne biodisponibilité des principes actifs lipophiles. Selon la présente invention, on préfère en particulier des nanosphères ayant une taille moyenne comprise entre 50 et 500 nm.

Les principes actifs utilisés selon l'invention ont un point de fusion supérieur à 100 °C, une solubilité dans l'eau à température ambiante (25°C) inférieure à 0,01 %, et une solubilité inférieure à 7,5 % dans les alcools de Guerbet tels que l'octyldodécanol, et les glycols, comme par exemple la glycérine, les polyéthylèneglycols ou l'isoprèneglycol.

Selon la présente invention, les principes actifs lipophiles sont formulés sous forme de nanosphères en suspension dans un milieu aqueux et sont choisis parmi :

- 5 (1) la déhydroépiandrostérone (DHEA) et ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques, à l'exception du cholestérol et de ses esters et des stérols végétaux tels que les phytostérols et sitostérols, et de leurs esters ; la déhydroépiandrostérone est un stéroïde naturel, produit essentiellement par les glandes corticosurrénales, correspondant à la formule



10

Elle est connue pour ses propriétés anti-âge liées à sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467) et à lutter contre l'ostéoporose (US 5,824,671), ou encore dans le traitement des peaux sèches, en raison de son aptitude à augmenter la production endogène et la sécrétion de sébum et à renforcer l'effet barrière de la peau (UQ 4,496,556). Il a en outre été proposé d'utiliser le sulfate de DHEA contre l'alopécie (JP-60 142 908) et pour traiter différents signes du vieillissement tels que les rides, la perte d'éclat de la peau et le relâchement cutané (EP-0 723 775).

20

La DHEA utilisable selon l'invention est par exemple disponible auprès des sociétés SIGMA et AKZO NOBEL.

25 Par précurseur de la DHEA on entend ses précurseurs biologiques immédiats ainsi que ses précurseurs chimiques. Des exemples de précurseurs biologiques sont la prégnénolone, la  $17\alpha$ -hydroxyprégnénolone, le 5-androstènediol, le sulfate de  $17\alpha$ -hydroxyprégnénolone et le sulfate de 5-androstènediol. Des exemples de

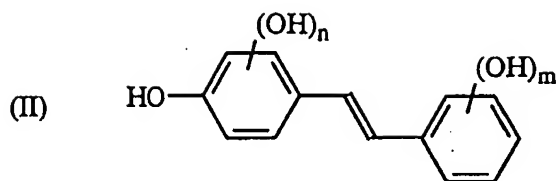
précurseurs biologiques sont la prégnénolone, la  $17\alpha$ -hydroxyprégnénolone, le 5-androsténiol, le sulfate de  $17\alpha$ -hydroxyprégnénolone et le sulfate de 5-androsténiol. Des exemples de précurseurs chimiques sont les sapogénines telles que la diosgénine (spirost-5-èn-3-beta-ol), l'héogénine, la smilagénine et la sarsapogénine, ainsi que des extraits naturels en contenant, en particulier le fénugrec et les extraits de Dioscorées telles que la racine d'igname sauvage ou *Wild Yam*.

Par dérivés de la DHEA, on entend aussi bien ses dérivés métaboliques que ses dérivés chimiques. Comme dérivés métaboliques, on peut citer notamment la  $7\alpha$ -hydroxy-DHEA, la 7-céto-DHEA, le 5-androstène- $3\beta$ - $17\beta$ -diol (ou adiol), le sulfate de 5-androstène- $3\beta$ - $17\beta$ -diol et la 4-androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. Comme dérivés chimiques, on peut citer notamment les sels, en particulier les sels hydrosolubles tels que le sulfate de DHEA, les esters tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA décrits dans US 5,736,537 ou les autres esters tels que le salicylate, l'acétate, le valérate et l'énanthate de DHEA ;

(2) les acides triterpène pentacycliques tels que l'acide ursolique et l'acide oléanolique. Ils sont présents dans les plantes telles que le romarin. Ils sont fréquemment utilisés dans les compositions pharmaceutiques pour leurs nombreuses propriétés thérapeutiques, et notamment pour leurs propriétés anti-inflammatoires, hépatoprotectrices, diurétiques, analgésiques, antimicrobiennes, inhibitrices de certaines activités enzymatiques et anti-tumorales. Dans le domaine cosmétique l'acide ursolique est décrit par exemple comme constituant d'une composition anti-transpirante (FR A 2 541 895) et comme inhibiteur de l'activité de la tyrosinase, enzyme clé de la synthèse mélanique (JP-58/57307).

(3) les hydroxystilbènes, qui sont des composés répondant à la formule générale :





dans laquelle  $n$  est un nombre entier compris entre 1 et 4 inclusivement et  $m$  est un nombre entier compris entre 1 et 5 inclusivement. Cette formule englobe les composés *cis* et *trans*. Selon la présente invention, le terme hydroxystilbène recouvre également les dérivés hydroxyalkylés des composés de formule (II).

Les hydroxystilbènes sont des composés que l'on retrouve à l'état naturel dans les végétaux de la classe des spermatophytes et en particulier dans la vigne. Dans le domaine cosmétique, les hydroxystilbènes sont utilisés, entre autres, comme agents dépigmentants (JP-87-192040) ou agents anti-âge (FR-2 777 186).

Parmi les hydroxystilbènes, on peut citer les mono-, di-, tri-, tétra-, penta-, hexa-, hepta-, octo- et nonahydroxystilbènes, ou encore leurs dérivés hydroxyalkylés.

Selon l'invention, les hydroxystilbènes peuvent être utilisés seuls ou en mélanges de toute nature et peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

Les hydroxystilbènes utilisables selon l'invention sont choisis parmi :

le 4'-hydroxystilbène,

le 2',4'-dihydroxystilbène,

le 3',4'-dihydroxystilbène,

le 4,4'-dihydroxystilbène,

le 2',4',4'-trihydroxystilbène,

le 3',4',4'-trihydroxystilbène,

le 2,4,4'-trihydroxystilbène,

le 3,4,4'-trihydroxystilbène,

le 3,5,4'-trihydroxystilbène,

le 2',3,4'-trihydroxystilbène,

le 2,3',4'-trihydroxystilbène,

le 2',2,4'-trihydroxystilbène,

- le 2,4,4',5'-tétrahydroxystilbène,
- le 2',3,4',5-tétrahydroxystilbène,
- le 2,2',4,4'-tétrahydroxystilbène,
- le 3,3',4',5-tétrahydroxystilbène,
- 5 le 2,3',4,4'-tétrahydroxystilbène,
- le 3,3',4,4'-tétrahydroxystilbène,
- le 3,3',4',5,5'-pentahydroxystilbène,
- le 2,2',4,4',6-pentahydroxystilbène,
- le 2,3',4,4',6-pentahydroxystilbène,
- 10 le 2,2',4,4',6,6'-hexahydroxystilbène.

Parmi ces composés, le resvératrol (3,5,4'-trihydroxystilbène) est particulièrement préféré parce qu'il est naturellement présent dans la peau des grains de raisin et dans le vin. A cet égard, on peut consulter la revue  
15 de Soleas et collaborateurs, (Clinical Biochemistry, vol. 30, n° 2, pages 91 – 113, 1997) qui résume parfaitement l'état des connaissances concernant ce composé et les hydroxystilbènes.

(4) les isoflavonoïdes, sous-classe des flavonoïdes, qui sont formés d'un  
20 squelette 3-phénylchromane plus ou moins oxydé et pouvant porter différents substituants. Le terme isoflavonoïde regroupe plusieurs classes de composés parmi lesquels on peut citer les isoflavones, les isoflavanones, les roténoïdes, les ptéocarpans, les isoflavanes, les isoflavane-3-ènes, les 3-arylcoumarines, les 3-aryl-4-hydroxycoumarines,  
25 les coumestanes, les coumaronochromones, ou encore les 2-arylbenzofuranes. Une revue complète des isoflavonoïdes, de leurs sources et des méthodes d'analyse a été publiée dans « The Flavonoids », Harbone éditeur (1988), chapitre 5 intitulé « Isoflavonoids » par P.M. Dewick, pages 125 – 157.

30 Les isoflavonoïdes utilisés selon l'invention ont une solubilité dans l'eau à température ambiante (25°C) inférieure à 0,01 % et peuvent être d'origine naturelle, c'est-à-dire extraits d'un élément d'origine naturelle, le plus souvent une plante, ou avoir été obtenus par synthèse chimique. On préfère les isoflavonoïdes d'origine naturelle.

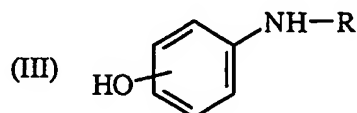
On peut citer à titre d'exemples d'isoflavonoïdes d'origine naturelle la génistine.

Une sous-classe préférée des isoflavonoïdes est celle des isoflavones englobant aussi bien les formes aglycones (daidzéine, génistéine, glycitéine que les formes glycosylées (daidzine, génistine, glycitine).

Des procédés de préparation d'isoflavones sont notamment décrits dans les brevets et demandes de brevet WO 95/10530, WO 95/10512, US 5 679 806, US 5 554 519, EP 812.837 et WO 97/26269.

Les isoflavones sont connues en particulier en tant qu'agent anti-oxydants, pour leur propriétés anti-radicalaires et dépigmentantes, ainsi que pour leur capacité à inhiber l'activité des glandes sébacées (DE-44 32 947). Elles ont également été décrites en tant qu'agents capables de prévenir les signes de vieillissement de la peau (JP1-96106).

(5) les dérivés d'aminophénol de formule



dans laquelle R est un radical correspondant à l'une des formules (i), (ii) ou (iii) suivantes

(i)  $-\text{CO}-\text{NR}_1\text{R}_2$

(ii)  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_3$

(iii)  $-\text{SO}_2-\text{R}_3$

où

$\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $\text{C}_{1-6}$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires, cycliques ou ramifiés, en  $\text{C}_{12}$  à  $\text{C}_{30}$ , éventuellement hydroxylés, et

$R_3$  représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle en  $C_{12}$  à  $C_{30}$ , saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, y compris polycycliques condensés, et éventuellement hydroxylés.

5            On peut citer à titre d'exemples de principes actifs préférés selon la présente invention la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de DHEA, la  $7\alpha$ -hydroxy-DHEA, la 7-céto-DHEA, la prednisolone, la prednisone, la progestérone, la prégnénolone, la testostérone, la diosgénine, l'hécogénine, l'acide ursolique, l'acide oléanolique, le resvératrol (= 3,5,4'-  
10 trihydroxystilbène) et le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, les isoflavonoïdes dont la solubilité dans l'eau à température ambiante (25 °C) est inférieure à 0,01 %.

15            La teneur en principe actif lipophile des suspensions aqueuses de nanosphères de la présente invention est comprise entre 0,2 et 50 % en poids, et de préférence entre 1 et 20 % en poids, par rapport au poids total de la suspension aqueuse de nanosphères.

20            Selon la présente invention, les principes actifs lipophiles énumérés ci-dessus, sont associés à un ou plusieurs agents tensio-actifs hydrosolubles ou liposolubles inhibant leur cristallisation, capables, à leur concentration micellaire critique (CMC), d'abaisser la tension interfaciale du système hexane/eau de 51 mN/m à une valeur inférieure ou égale à 12 mN/m et/ou  
25 d'abaisser la tension superficielle de l'eau à une valeur inférieure ou égale à 50 mN/m.

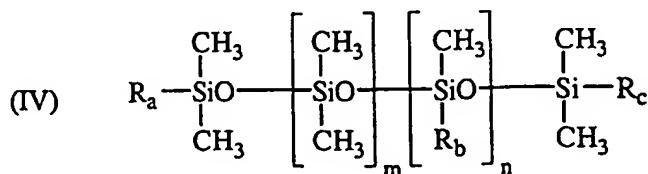
             Les agents tensio-actifs utilisés dans l'invention ont pour rôle de stabiliser la forme amorphe du principe actif en empêchant sa cristallisation.

30            On entend par "forme amorphe stable" du principe actif selon la présente invention une suspension aqueuse de nanosphères qui, au bout de 7 jours de conservation à une température comprise entre 4 et 45 °C, ne présente aucun signe d'évolution visible au microscope (polarisation croisée, contraste

de phase) à un grossissement adapté à la taille des particules, et en particulier aucun signe de recristallisation du principe actif.

Les agents tensio-actifs capables de prévenir la cristallisation des principes actifs indiqués ci-dessus sont choisis notamment parmi

- (a) les phospholipides naturels ou de synthèse, hydrogénés ou non, enrichis ou non en phosphatidylcholine. On peut citer à titre d'exemple la lécithine de soja enrichie avec 45 % en poids de phosphatidylcholine (commercialisée sous la dénomination Emulmetik® 900 par la société LUCAS MEYER) ou une lécithine de soja hydrogénée (commercialisée sous la dénomination Lécinol® S10 par la société NIKKOL ou sous la dénomination Emulmetik® 950 par la société LUCAS MEYER) ;
- (b) les stérols polyéthoxylés tels que le cholestérol et le phytostérol polyéthoxylés par 5 à 100 motifs d'oxyde d'éthylène (OE) ;
- (c) les agents tensio-actifs choisis parmi les esters gras de glycérol, les esters gras de sorbitane, les esters gras de sorbitane polyéthoxylés, les alcools gras polyéthoxylés et les acides gras polyéthoxylés, les chaînes grasses de ces molécules étant des chaînes saturées, linéaires ou ramifiées en C<sub>12-30</sub>; on peut citer à titre d'exemples l'alcool béhénylique polyéthoxylé à 30 OE, l'acide stéarique polyéthoxylé à 40 OE ou le laurate de sorbitane polyéthoxylé à 20 OE ;
- (d) le poly(alcool vinylique), la polyvinylpyrrolidone et leurs copolymères ;
- (e) les polysiloxanes polyéthoxylés, éventuellement polypropoxylés (dénomination CTFA : diméthicone copolyols), comme par exemple ceux décrits dans les brevets US-A-5 364 633 et US-A-5 411 744. Ces agents tensio-actifs siliconés correspondent en particulier à la formule



dans laquelle R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> représentent chacun indépendamment un radical alkyle en C<sub>1-6</sub> ou un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-

(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-OR<sub>d</sub> où R<sub>d</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou acyle, au moins un des radicaux R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> n'étant pas un radical alkyle en C<sub>1-6</sub>,

$m$  est un nombre entier allant de 0 à 200,

5.  $n$  est un nombre entier allant de 0 à 50, la somme  $m + n$  étant différente de zéro,

$x$  est un nombre entier allant de 1 à 6,

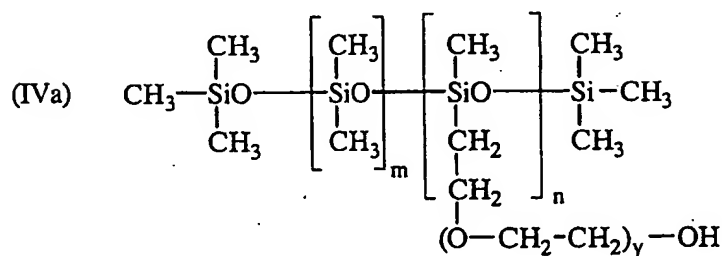
y est un nombre entier allant de 1 à 30, et

$z$  est un nombre entier allant de 0 à 5.

10

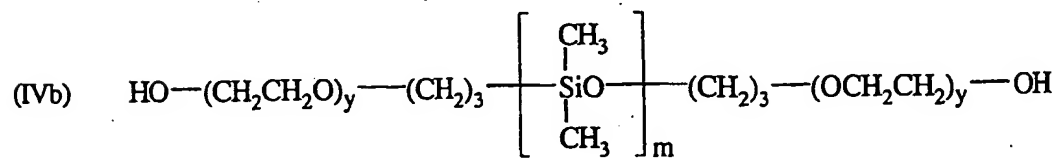
Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les radicaux alkyle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  ou  $R_d$  représentent un groupe méthyle,  $x$  est un nombre entier allant de 2 à 6 et  $y$  un nombre entier allant de 4 à 30.

On peut citer à titre d'exemples d'agents tensioactifs siliconés de  
15 formule (IV) les composés de formule (IVa)



20 dans laquelle  $m$  est un nombre entier allant de 20 à 105,  $n$  est un nombre entier allant de 2 à 10 et  $y$  est un nombre entier allant de 10 à 20,

ou les composés de formule (IVb)



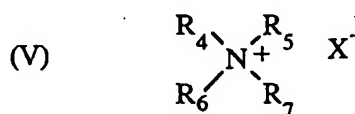
25

dans laquelle m et y sont des nombres entiers allant de 10 à 20.

On peut utiliser notamment comme agents tensioactifs siliconés ceux commercialisés par la société DOW CORNING sous les dénominations DC 5329 (composé de formule (IVa) où  $m = 22$ ,  $n = 2$ ,  $y = 12$ ), DC 7439-146 (composé de formule (IVa) où  $m = 103$ ,  $n = 10$ ,  $y = 12$ ), DC 2-5695 (composé de formule (IVa) où  $m = 27$ ,  $n = 3$ ,  $y = 12$ ) et Q4-3667 (composé de formule (IIb) où  $m = 15$  et  $y = 13$ ).

- 5 (f) les copolymères diséquencés d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène ;
- (g) les copolymères diséquencés de styrène et d'oxyde d'éthylène tels que par exemple les produits commercialisés par la société GOLDSCHMIDT sous les dénominations SE0418 (PS400/OE1800), SE0720 (PS700/OE2000), SE1010 (PS1000/OE1000), SE1030 (PS1000/OE3000), ou encore les dérivés sulfatés anioniques de ces copolymères tels que le SE1030A commercialisé par la société Goldschmidt ;
- 15 (h) les esters d'acides gras et de sucres et les éthers d'alcools gras et de sucres et notamment les esters d'acides gras en  $C_{8-22}$  et de saccharose, de maltose, de glucose ou de fructose, ou les esters d'acides gras en  $C_{14-22}$  et de méthylglucose ;
- 20 (i) les alcényl( $C_{12-30}$ )succinates choisis parmi les alcénysuccinates polyalcoxylés, les alcénysuccinates de glycose polyalcoxylés et les alcénysuccinates de méthylglucose polyalcoxylés, comme par exemple l'hexadécénysuccinate de PEG (18 ou 45 OE) et le dihexadécénysuccinate PEG (18 OE) ;
- 25 (j) les acétylènediols polyéthoxylés tels que le 2,4,7,9-tétraméthyl-5-décyne-4,7-diol éthoxylé (1,3 OE) commercialisé par la société Air Product Chemical sous la dénomination Surfinol® 402 ;
- 30 (k) les alkyl( $C_{12-30}$ )éthersulfates de sodium tels que le lauryléthersulfate de sodium (en moyenne 2,2 OE), et les alkyl( $C_{12-30}$ )sulfates de sodium tels que le laurylsulfate de sodium, le tridécylsulfate de sodium et le cétylstéarylsulfate (50/50) de sodium ;

- (l) les sels d'ammonium quaternaire ayant des propriétés tensioactives correspondant à la formule suivante :



5

dans laquelle les radicaux  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent chacun indépendamment un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié ou un groupe aromatique tel qu'un noyau aryle ou alkylaryle, comportant de 1 à 30 atomes de carbone ; les groupes aliphatiques peuvent comporter des hétéroatomes tels qu'un atome d'oxygène, d'azote, de soufre ou d'halogène, et sont choisis par exemple parmi les radicaux alkyle, alcoxy, polyoxy(alkylène en  $C_{2-6}$ ), alkylamide, (alkyle en  $C_{12-22}$ )-amido-(alkyle en  $C_{2-6}$ ), (alkyle en  $C_{12-22}$ )-acétate ou hydroxyalkyle, comportant de 1 à environ 30 atomes de carbone ;

15 X représente un anion choisi parmi les ions halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkyl( $C_{2-6}$ )-sulfates, alkyl( $C_{2-6}$ )- ou alkyl( $C_{2-6}$ )-arylsulfonates.

Un composé préféré est le bromure de myristyltriméthylammonium.

20

Parmi ces agents tensio-actifs, on préfère en particulier ceux des classes (a), (c), (g) et (l).

25

La concentration optimale de l'agent tensioactif (B) capable de prévenir la cristallisation du principe actif dépend d'un grand nombre de facteurs, par exemple de la nature chimique du principe actif et de l'agent tensio-actif, de la taille de particules recherchée, de la concentration en principe actif recherchée dans la suspension aqueuse finale, ou des conditions de préparation des suspensions.

30



Elle peut être exprimée par rapport à la quantité de principe actif utilisée. Le rapport en poids principe actif(A)/agent tensioactif (B) est de préférence compris entre 50 et 0,5, et plus préférentiellement entre 25 et 1.

5 Les agents tensio-actifs (B) inhibant la cristallisation du principe actif peuvent être de nature ionique (anionique ou cationique) ou non ionique. Dans le cas où on utilise uniquement des agents tensioactifs (B) non ioniques, il peut s'avérer nécessaire, pour garantir une bonne dispersion des gouttelettes ou  
10 particules lors de la préparation des suspensions aqueuses de nanosphères, c'est-à-dire pour améliorer leur stabilité, d'introduire dans la solution organique du principe actif lipophile au moins un agent tensioactif ionique (C) choisi parmi

- le phosphate de dicétyle, le phosphate de dimyristyle ou leurs sels alcalins,
- les sels alcalins du cholestérolsulfate ou du cholestérolphosphate,
- 15 • les aminoacides à chaîne grasse et leurs sels tels que les acylglutamates mono- et di-sodiques comme le sel disodique de l'acide N-stéaroyl-L-glutamique commercialisé sous la dénomination Acylglutamate® HS21 par la société AJINOMOTO,
- les phosphatidates de sodium, et
- 20 • les composés de formule  

$$R-CH(SO_3M)-CO-O(CH_2CH_2CO)-CH_3$$
dans laquelle R représente un radical alkyle en  $C_{16-22}$ , en particulier un radical  $C_{16}H_{33}$  ou  $C_{18}H_{37}$  ou un mélange de ceux-ci, et M représente un métal alcalin ou alcalino-terreux tel que le sodium,  
25 et les mélanges de ces composés.

Cet agent tensio-actif ionique (C) est utilisé en une quantité inférieure ou égale à 40 % en poids, de préférence inférieure à 10 % en poids, rapportée à la quantité d'agent tensioactif (B) inhibant la cristallisation du principe actif  
30 lipophile.

Les suspensions aqueuses de nanosphères de la présente invention peuvent être préparées selon deux types de procédés.

Le premier procédé, appelé "nanoprécipitation par basculement de solvant" (en anglais *solvent nanoprecipitation*) est décrit notamment dans la demande de brevet EP-A-0 274 961.

- 5           Appliqué à la préparation des suspensions aqueuses de nanosphères de la présente invention, ce procédé par basculement de solvant consiste
- à dissoudre le principe actif lipophile en une concentration comprise entre 0,1 et 30 % en poids dans un solvant organique plus volatil que l'eau et miscible avec celle-ci,
  - 10   • à introduire, sous agitation modérée, la solution organique du principe actif dans une phase aqueuse, l'une au moins de ces deux phases contenant au moins un agent tensioactif (B) en une concentration supérieure ou égale à sa concentration micellaire critique, puis
  - 15   • à évaporer le solvant organique plus volatil que l'eau, ainsi qu'éventuellement une partie de l'eau.

20           Dans ce procédé, grâce à la présence d'au moins un agent tensioactif, les nanosphères se forment spontanément par précipitation du principe actif lors du mélange de la solution organique du principe actif et de la phase aqueuse. Le volume de phase aqueuse doit être suffisant pour l'obtention d'une précipitation satisfaisante du principe actif lipophile. Dans la pratique il n'est jamais inférieur à celui de la solution organique.

25           Le rapport en poids phase aqueuse/phase organique est au moins égal à 1 et de préférence compris entre 1 et 20.

30           La taille des nanosphères dépend notamment de la nature du solvant, de la concentration du principe actif dans celui-ci, du rapport phase organique/phase aqueuse, ainsi que de la nature et de la quantité de l'agent tensio-actif (B) inhibant la cristallisation du principe actif lipophile.

On peut citer comme solvants plus volatils que l'eau et miscibles avec celle-ci les cétones telles que l'acétone, les alcools en C<sub>1-6</sub> tels que le méthanol ou l'isopropanol, le tétrahydrofurane, ainsi que des mélanges de ces solvants.

Comme indiqué ci-dessus, il peut s'avérer intéressant, lorsqu'on utilise un agent tensio-actif (B) non ionique, d'y associer un ou plusieurs agents

tensio-actifs (C) choisis parmi ceux indiqués plus haut. Cet agent tensio-actif (C) est alors introduit dans la phase organique.

5 Le deuxième type de procédé de préparation des suspensions aqueuses de nanosphères de la présente invention se distingue du premier procédé décrit ci-dessus principalement par la non miscibilité de la phase organique avec la phase aqueuse. Le mélange de la solution organique du principe actif lipophile et de la phase aqueuse donnera donc lieu à une émulsion huile-dans-eau.

10 Ce procédé dit par émulsification consiste en particulier

- à dissoudre le principe actif lipophile en une concentration comprise entre 0,1 et 30 % en poids dans un solvant organique plus volatil que l'eau et non miscible avec celle-ci,
- à émulsifier la solution organique du principe actif avec une phase aqueuse, l'une au moins de ces deux phases contenant au moins un agent tensio-actif (B)
- 15 en une concentration supérieure ou égale à sa concentration micellaire critique, puis
- à évaporer rapidement le solvant organique plus volatil que l'eau, et éventuellement une partie de l'eau.

20 Les solvants organiques plus volatils que l'eau et non miscibles avec celle-ci sont choisis par exemple parmi les hydrocarbures halogénés comme le dichlorométhane, ou les hydrocarbures cycliques tels que le cyclohexane et le toluène.

25 Le rapport pondéral phase aqueuse/phase organique lors de l'étape d'émulsification est compris entre 1,5 et 99.

30 Contrairement à ce qui se passe pour le premier type de procédé, les nanosphères ne se forment pas spontanément mais il est généralement nécessaire d'affiner la préémulsion obtenue en la faisant passer une ou plusieurs fois dans un homogénéisateur haute pression (10 à 120 MPa) ou en l'exposant à des ultrasons. La taille des nanosphères obtenues dépendra directement de l'efficacité de cette étape d'émulsification poussée.

Comme pour le procédé par basculement de solvant, il peut être utile, lorsque l'agent tensio-actif (B) inhibant la cristallisation est non ionique,

d'utiliser en plus de celui-ci, un ou plusieurs agents tensio-actifs (C) choisis parmi ceux indiqués plus haut et toujours introduits dans la phase organique.

5 Les suspensions aqueuses de nanosphères obtenues selon l'un des deux types de procédés décrits ci-dessus peuvent être concentrées par élimination d'une certaine quantité de la phase aqueuse. Cette élimination peut se faire par exemple par évaporation sous vide ou par ultrafiltration.

10 On recherchera généralement des concentrations importantes en principe actif pour lesquelles la stabilité des nanosphères en suspension reste satisfaisante, autrement dit on ajustera de préférence la teneur en principe actif des suspensions aqueuses de nanosphères à une valeur comprise entre 0,2 et 50 % en poids, de préférence entre 1 et 20 % en poids, par rapport au poids total de la suspension aqueuse de nanosphères.

15 La présente invention a également pour objet des compositions cosmétiques contenant une telle suspension aqueuse de nanosphères de principe actif lipophile.

20 Ces compositions cosmétiques contiennent de 0,1 à 40 % en poids, et de préférence de 1 à 30 % en poids de suspension aqueuse de nanoparticules de principe actif, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

Ces compositions peuvent se présenter par exemple sous forme de lotions, de gels, de suspensions, d'émulsions telles que E/H, H/E, d'émulsions multiples E/H/E, H/E/H, ou de nanoémulsions.

25 Elles peuvent contenir des additifs et adjuvants utilisés habituellement dans le domaine cosmétique tels que des agents antioxydants, des huiles essentielles, des agents hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des spingolipides, des agents autobronzants, des agents anti-radicalaires, des filtres solaires, des parfums, des conservateurs, des colorants, des agents anti-mousse, des agents séquestrants, des agents d'ajustement du pH, des agents  
30 épaississants hydrophiles tels que les polysaccharides (gomme de xanthane), les Carbomers (polymères carboxyviniliques), l'acide polyacrylamidométhylpropanesulfonique partiellement neutralisé et hautement réticulé.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir les éventuels composés complémentaires de manière à ce que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention, et notamment la stabilité des nanosphères, ne soient pas, ou pratiquement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

5

La présente invention sera illustrée à l'aide des exemples suivants.

#### 10 Exemple 1

Préparation de nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol selon un procédé de nanoprécipitation par basculement de solvant

15

On prépare une solution de 0,6 g de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol et de 0,1 g de lécithine de soja dans 20 g d'acétone. On chauffe la solution à 45 °C et on la verse dans 100 g d'eau distillée chauffée à 45 °C. On évapore l'acétone sous vide dans un évaporateur rotatif, puis on concentre la suspension aqueuse obtenue jusqu'à un poids total d'environ 40 g.

20

On obtient ainsi une suspension aqueuse de nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol à 1,5 % en poids, ayant un diamètre moyen de particules de 90 nm et qui ne présente aucun signe de cristallisation au bout de 7 jours de conservation à une température de 4 °C à 45 °C.

25

#### Exemple 2

Préparation de nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol selon un procédé de nanoprécipitation par basculement de solvant

30

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 à ceci près que l'on utilise 1,2 g de principe actif et 40 g d'acétone. On obtient ainsi une suspension de nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol à 3 % en poids ayant un diamètre moyen de particules de 115 nm et qui ne présente aucun

signe de cristallisation au bout de 7 jours de conservation à une température de 4 °C à 45 °C.

### 5 Exemple 3

Préparation de nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol selon un procédé de nanoprécipitation par basculement de solvant

10

On procède de manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1 mais en utilisant, à la place de 0,1 g de lécithine de soja, 0,03 g de bromure de myristyltriméthylammonium et sans chauffer les deux phases à mélanger. On obtient une suspension aqueuse de nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol à 1,5 % en poids ayant un diamètre moyen de particules de 120 nm et qui ne présente aucun signe de cristallisation au bout de 7 jours de conservation à une température de 4 °C à 45 °C.

20

### Exemple 4

Préparation de suspensions aqueuses de nanosphères d'acide ursolique selon un procédé de nanoprécipitation par basculement de solvant

25

On dissout 0,3 g d'acide ursolique et 0,1 g de stéarate polyéthoxylé (20 OE) dans 20 g d'isopropanol. On chauffe cette solution à 45 °C et on la verse dans 100 g d'eau distillée chauffée à 45 °C. On évapore l'isopropanol sous vide dans un évaporateur rotatif, puis on concentre la suspension aqueuse obtenue jusqu'à un poids total d'environ 40 g.

30

On obtient ainsi une suspension aqueuse stable de nanosphères d'acide ursolique à 0,75 % en poids de matière active. Les nanosphères ont un diamètre moyen de 322 nm.

35

**Exemple 5****5      Préparation de suspensions aqueuses de nanosphères de N-cholestéryloxy-  
oxycarbonyl-4-aminophénol selon un procédé par émulsification**

10      On dissout 2,5 g de N-cholestéryloxy carbonyl-4-aminophénol et 1,5 g de lécithine de soja dans 20 g de dichlorométhane. Dans un appareil de type rotor-stator, on émulsifie cette phase organique avec 76 ml d'eau distillée. L'émulsion primaire ainsi obtenue est affinée par 3 passages dans un homogénéisateur haute pression à 45 MPa, puis le dichlorométhane et environ 40 ml d'eau sont évaporés. On obtient une suspension aqueuse stable de nanosphères ayant une concentration en principe actif de 6,25 % en poids. Les nanosphères ont un diamètre moyen de 105 nm.

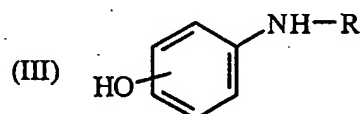
## REVENDECATIONS

1. Suspension aqueuse de nanosphères de principe actif lipophile ayant une taille moyenne de particules allant de 10 nm à 1 µm, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un milieu aqueux physiologiquement acceptable,

5 des nanosphères constituées essentiellement

(A) d'au moins un principe actif lipophile, sous forme amorphe, choisi parmi la déhydroépiandrostérone (DHEA) et ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques à l'exception du cholestérol et de ses esters et des stérols végétaux tels que les phytostérols et les sitostérols, et de leurs esters, les acides triterpène pentacycliques, les hydroxystilbènes, les isoflavonoïdes, et les dérivés d'aminophénol de formule

10



15

dans laquelle R est un radical correspondant à l'une des formules (i), (ii) ou (iii) suivantes

(i)  $-\text{CO}-\text{NR}_1\text{R}_2$

(ii)  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_3$

(iii)  $-\text{SO}_2-\text{R}_3$

20

où

$\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $\text{C}_{1-6}$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires, cycliques ou ramifiés, en  $\text{C}_{12}$  à  $\text{C}_{30}$ , éventuellement hydroxylés,

25

$\text{R}_3$  représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle en  $\text{C}_{12}$  à  $\text{C}_{30}$ , saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, y compris polycycliques condensés, et éventuellement hydroxylés, et

30

(B) d'au moins un agent tensio-actif hydrosoluble ou liposoluble inhibant la cristallisation du principe actif lipophile (A), capable, à sa concentration micellaire critique, d'abaisser la tension interfaciale du système hexane/eau



de 51 mN/m à une valeur inférieure ou égale à 12 mN/m et/ou d'abaisser la tension superficielle de l'eau à une valeur inférieure ou égale à 50 mN/m.

5           2. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la teneur en principe actif lipophile est comprise entre 0,2 et 50 % en poids, de préférence entre 1 et 20 % en poids, par rapport au poids total de la suspension aqueuse de nanosphères.

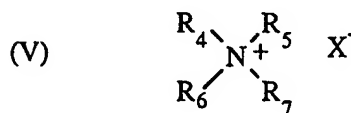
10           3. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que la taille moyenne des nanosphères de principes actifs lipophiles est comprise entre 50 et 500 nm.

15           4. Suspension aqueuse de nanosphères selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le principe actif lipophile est choisi parmi la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de DHEA, la 7 $\alpha$ -hydroxy-DHEA, la 7-céto-DHEA, la prednisolone, la prednisone, la progestérone, la prégnénolone, la testostérone, la diosgénine, l'hécogénine, l'acide ursolique, l'acide oléanolique, le resvératrol (= 3,4',5-trihydroxystilbène) et le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, les  
20           isoflavonoïdes dont la solubilité dans l'eau à température ambiante (25 °C) est inférieure à 0,01 %.

25           5. Suspension aqueuse de nanosphères selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif (B) inhibant la cristallisation du principe actif lipophile est choisi parmi

- 30           (a) les phospholipides naturels ou de synthèse, hydrogénés ou non, enrichis ou non en phosphatidylcholine,  
             (b) les stérols polyéthoxylés,  
             (c) les agents tensio-actifs choisis parmi les esters gras de glycérol, les esters gras de sorbitane, les esters gras de sorbitane polyéthoxylés, les alcools gras polyéthoxylés et les acides gras polyéthoxylés, les chaînes grasses de ces molécules étant saturées, linéaires ou ramifiées ;  
             (d) le poly(alcool vinylique), la polyvinylpyrrolidone et leurs copolymères,

- (e) les polysiloxanes polyéthoxylés, éventuellement polypropoxylés (dénomination CTFA : diméthicone copolyols),
- (f) les copolymères diséquencés d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,
- 5 (g) les copolymères diséquencés de styrène et d'oxyde d'éthylène et les dérivés sulfates anioniques de ceux-ci,
- (h) les esters d'acides gras et de sucres et les éthers d'alcools gras et de sucres et notamment les esters d'acides gras en C<sub>8-22</sub> et de saccharose, de maltose, de glucose ou de fructose, ou les esters d'acides gras en C<sub>14-22</sub> et de méthylglucose, et leurs mélanges ;
- 10 (i) les alcénysuccinates choisis parmi les alcénysuccinates polyalcoxylés, les alcénysuccinates de glucose polyalcoxylés et les alcénysuccinates de méthylglucose polyalcoxylés,
- (j) les acétylènediols polyéthoxylés,
- 15 (k) les alkyl(C<sub>12-30</sub>)éthersulfates de sodium et les alkyl(C<sub>12-30</sub>)sulfates de sodium,
- (l) les sels d'ammonium quaternaire ayant des propriétés tensio-actives correspondant à la formule suivante :



20

dans laquelle les radicaux R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent indépendamment chacun un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié ou un groupe aromatique tel qu'un noyau aryle ou alkylaryle, comportant de 1 à 30

25 atomes de carbone, et X est choisi parmi les anions halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkyl(C<sub>2-6</sub>)-sulfates, alkyl(C<sub>2-6</sub>)- ou alkyl(C<sub>2-6</sub>)-arylsulfonates.

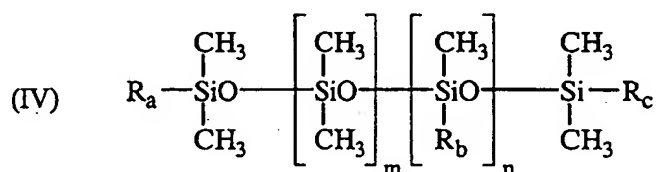
6. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 5,

30 caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) est un phospholipide choisi parmi la lécithine de soja enrichie avec de la phosphatidylcholine et la lécithine de soja hydrogénée.

7. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 5, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) est un stérol polyéthoxylé choisi parmi le cholestérol et le phytostérol polyéthoxylés par 5 à 100 motifs d'oxyde d'éthylène (OE)

8. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 5, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) est l'alcool béhénylique polyéthoxylé à 30 OE, l'acide stéarique polyéthoxylé à 40 OE, ou le laurate de sorbitane polyéthoxylé à 20 OE.

9. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 5, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) est un polysiloxane polyéthoxylé et éventuellement polypropoxylé de formule



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$  et  $R_c$  représentent chacun indépendamment un radical alkyle en  $C_{1-6}$  ou un radical  $-(CH_2)_x-(O-CH_2CH_2)_y-(OCH_2CH_2CH_2)_z-OR_d$  où  $R_d$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou acyle, au moins un des radicaux  $R_a$ ,  $R_b$  et  $R_c$  n'étant pas un radical alkyle en  $C_{1-6}$ ,

$m$  est un nombre entier allant de 0 à 200,

$n$  est un nombre entier allant de 0 à 50, la somme  $m + n$  étant différente de zéro,

$x$  est un nombre entier allant de 1 à 6,

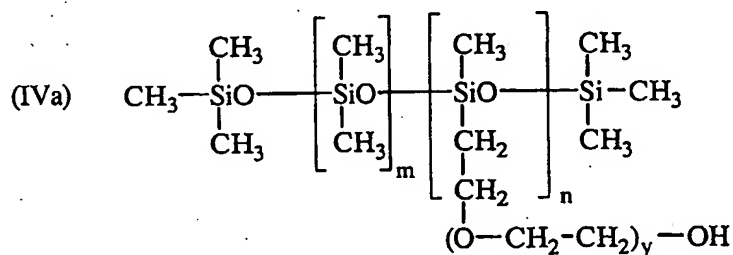
$y$  est un nombre entier allant de 1 à 30, et

$z$  est un nombre entier allant de 0 à 5.

10. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 9, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) est un polysiloxane

polyéthoxylé et éventuellement polypropoxylé de formule (IV) dans laquelle les radicaux alkyle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  ou  $R_d$  sont des radicaux méthyle,  $x$  est un nombre entier allant de 2 à 6 et  $y$  un nombre entier allant de 4 à 30.

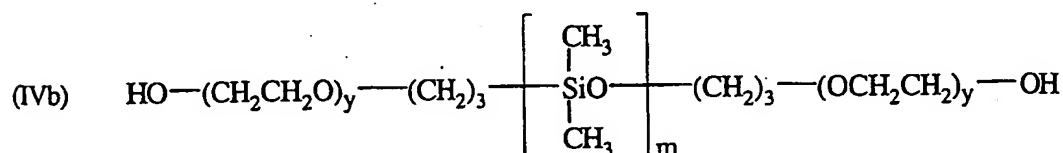
- 5 11. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 9, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) a pour formule



10

dans laquelle  $m$  est un nombre entier allant de 20 à 105,  $n$  est un nombre entier allant de 2 à 10 et  $y$  est un nombre entier allant de 10 à 20,

- 15 12. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 9, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) a pour formule



20

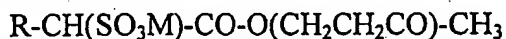
dans laquelle  $m$  et  $y$  sont des nombres entiers allant de 10 à 20.

- 20 13. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 5, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif (B) est le bromure de myristyltriméthylammonium.

- 25 14. Suspension aqueuse de nanosphères selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport en poids du

principe actif lipophile (A) à l'agent tensio-actif (B) est compris entre 50 et 0,5, de préférence entre 25 et 1.

- 15 15. Suspension aqueuse de nanosphères selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre au moins un agent tensio-actif ionique (C) choisi parmi le phosphate de dicétyle et le phosphate de dimyristyle sous forme d'acides ou de sels alcalins, les sels alcalins du cholestérol-sulfate et du cholestérol-phosphate, les aminoacides à chaîne grasse et leurs sels, les phosphatidates de sodium, et les
- 10 composés de formule



dans laquelle R représente un radical alkyle en  $\text{C}_{16-22}$ , en particulier un radical  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$  ou  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$  ou un mélange de ceux-ci, et M représente un métal alcalin ou alcalino-terreux, et leurs mélanges.

- 15 16. Suspension aqueuse de nanosphères selon la revendication 15, caractérisée par le fait que la concentration de l'agent tensio-actif ionique (C) est inférieure ou égale à 40 % en poids, de préférence inférieure ou égale à 10 % en poids, par rapport à celle de l'agent tensio-actif (B) inhibant la
- 20 cristallisation du principe actif lipophile.

17. Procédé de préparation d'une suspension aqueuse de nanosphères de principe actif lipophile selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes consistant
- 25 • à dissoudre le principe actif lipophile en une concentration comprise entre 0,1 et 30 % en poids dans un solvant organique plus volatil que l'eau et miscible avec celle-ci,
- à introduire, sous agitation, la solution organique du principe actif dans une phase aqueuse, l'une au moins de ces deux phases contenant au moins un agent
- 30 tensio-actif (B) en une concentration supérieure ou égale à sa concentration micellaire critique, puis
- à évaporer le solvant organique et éventuellement une partie de l'eau.

5 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé par le fait que le solvant organique plus volatil que l'eau et miscible avec cette dernière est choisi parmi les cétones telles que l'acétone, les alcools en C<sub>1-6</sub> tels que le méthanol ou l'isopropanol, le tétrahydrofurane, ainsi que des mélanges de ces solvants.

10 19. Procédé selon la revendication 17 ou 18, caractérisé par le fait que le rapport phase aqueuse/phase organique est au moins égal à 1, de préférence compris entre 1 et 20.

20 20. Procédé de préparation d'une suspension aqueuse de nanosphères de principe actif lipophile selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, comprenant les étapes consistant

- 15 • à dissoudre le principe actif lipophile en une concentration comprise entre 0,1 et 30 % en poids dans un solvant organique plus volatil que l'eau et non miscible avec celle-ci,
- 20 • à émulsifier la solution organique du principe actif avec une phase aqueuse, l'une au moins de ces deux phases contenant au moins un agent tensio-actif (B) en une concentration supérieure ou égale à sa concentration micellaire critique, puis
- à évaporer le solvant organique et éventuellement une partie de l'eau.

25 21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé par le fait que le solvant organique plus volatil que l'eau et non miscible avec celle-ci est choisi parmi les hydrocarbures halogénés comme le dichlorométhane, et les hydrocarbures cycliques tels que le cyclohexane et le toluène.

30 22. Procédé selon la revendication 20 ou 21, caractérisé par le fait que le rapport phase aqueuse/phase organique lors de l'étape d'émulsification est compris entre 1,5 et 99.

23. Procédé de préparation d'une suspension aqueuse de nanosphères selon l'une quelconque des revendications 17 à 22, caractérisé par le fait que l'on introduit en outre dans la phase organique au moins un agent tensio-actif

ionique (C) choisi parmi le phosphate de dicétyle et le phosphate de dimyristyle sous forme d'acides ou de sels alcalins, les sels alcalins du cholestérol-sulfate et du cholestérol-phosphate, les aminoacides à chaîne grasse et leurs sels, les phosphatidates de sodium, et les composés de formule



dans laquelle R représente un radical alkyle en C<sub>16-22</sub>, en particulier un radical C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> ou C<sub>18</sub>H<sub>37</sub> ou un mélange de ceux-ci, et M représente un métal alcalin ou alcalino-terreux tel que le sodium, et leurs mélanges.

- 10 24. Procédé de préparation d'une suspension aqueuse de nanosphères selon l'une quelconque des revendications 17 à 23, caractérisé par le fait que l'on concentre la suspension aqueuse de nanosphères de principe actif lipophile obtenue, par élimination d'une certaine quantité de phase aqueuse jusqu'à  
15 obtention d'une teneur en principe actif lipophile comprise entre 0,2 et 50 % en poids, de préférence entre 1 et 20 % en poids, par rapport au poids total de la suspension aqueuse de nanosphères.

- 20 25. Composition cosmétique contenant, dans un milieu cosmétiquement acceptable, une suspension aqueuse de nanosphères de principe actif lipophile selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

- 25 26. Composition cosmétique selon la revendication 25, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,1 à 40 % en poids, de préférence de 1 à 30 % en poids de suspension aqueuse de nanoparticules de principe actif lipophile selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.



# RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

2817478

N° d'enregistrement  
national

FA 596660

FR 0015686

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DE 198 25 856 A (LABTEC GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH) 16 décembre 1999 (1999-12-16) * le document en entier *	1-26	
X	US 5 858 410 A (R. MULLER ET AL.) 12 janvier 1999 (1999-01-12) * revendication 1; exemple 16 *	1-26	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 octobre 2001		Glikman, J-F	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	



RECHERCHE INCOMPLÈTE  
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C

Numéro de la demande

FA 596660  
FR 0015686

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches complètes:  
5-13

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches incomplètes:  
1-4, 14-26

Raison:

L'objet de la revendication 1 est décrite, inter alia, par la présence "... (B) d'au moins un agent tensio-actif... capable, à sa concentration micellaire critique, d'abaisser la tension interfaciale du système hexane/eau de 51 mN/m à une valeur inférieure ou égale à 12 mN/m et/ou d'abaisser la tension superficielle de l'eau à une valeur inférieure ou égale à 50 mN/m".

L'utilisation de ces paramètres conduit dans le présent contexte à une absence de clarté (Art. L.612-6 CPI).

Par conséquent la recherche a été restreinte aux compositions comportant un tensio-actif tel que décrit à la revendication 5 de la présente demande.